

BEST AVAILABLE COPY

PCT/JP2004/010457

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

26.07.2004

REC'D 16 SEP 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年 7月24日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-201062  
[ST. 10/C]: [JP2003-201062]

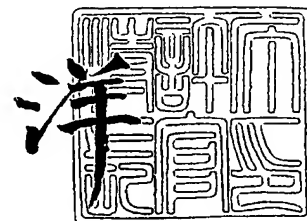
出 願 人  
Applicant(s): 第一製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月 2日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願

【整理番号】 P03041507

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社  
東京研究開発センター内

【氏名】 小野 誠

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社  
東京研究開発センター内

【氏名】 野口 滋

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 110000084

【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所

【代表者】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100068700

【弁理士】

【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100089048

【弁理士】

【氏名又は名称】 浅野 康隆

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100117156

【弁理士】

【氏名又は名称】 村田 正樹

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 164232

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 シクロヘキサンカルボン酸類

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 トランス-4-[1-[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]- (4S)-メトキシ(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸ナトリウム塩・5水和物。

【請求項 2】 結晶である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 板状結晶である請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 4】 粉末 X 線回折による回折角 ( $2\theta$ ) として 7.2、17.3、18.9、19.4、20.4 及び 21.6 ( $^{\circ}$ ) に特徴的ピークを有する結晶である請求項 1～3 のいずれか 1 項記載の化合物。

【請求項 5】 針状結晶である請求項 1 又は 2 記載の化合物。

【請求項 6】 粉末 X 線回折による回折角 ( $2\theta$ ) として 7.2、12.9、17.3、18.9、19.8、21.6、26.8 及び 30.5 ( $^{\circ}$ ) に特徴的ピークを有する結晶である請求項 1、2 又は 5 記載の化合物。

【請求項 7】 請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の化合物を有効成分とする医薬。

【請求項 8】 細胞接着に起因する疾患の予防薬及び／又は治療薬である請求項 7 記載の医薬。

【請求項 9】 細胞接着に起因する疾患が、炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病、関節炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患及び移植時拒絶反応から選ばれるものである請求項 8 記載の医薬。

【請求項 10】 請求項 1～6 のいずれか 1 項記載の化合物と製薬学的に許容される担体含有する医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、優れた VLA-4 (Very Late Antigen-4) 阻害作用を有し、水

溶性に優れ、かつ長期保存安定性にも優れ、細胞接着に起因する疾患の予防薬及び／又は治療薬として有用なシクロヘキサンカルボン酸類及びこれを含む医薬に関する。

# 【0002】

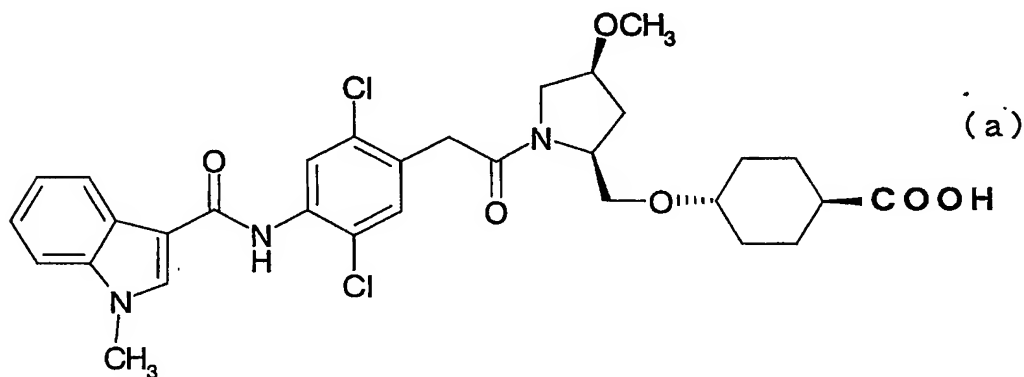
## 【従来の技術】

細胞接着と各種疾患との関係が明らかにされるに従い、細胞接着を阻害することにより種々の疾患の予防及び治療が可能になることが知られている。当該細胞接着には、いくつかの細胞接着分子が深く関与しており、VLA-4は白血球の接着を媒介する分子として知られている。かかる観点から、VLA-4阻害剤が種々開発されており、特許文献1には優れたVLA-4阻害活性を有し、細胞接着に起因する疾患の予防及び／又は治療薬として有用である化合物が記載されている。

そして、当該特許文献1の実施例170には、トランス-4-[1-[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸(以下、化合物(a)という)が無色固形物として単離されたことが記載されている。

# 【0003】

## 【化1】



# 【0004】

## 【特許文献1】

国際公開第02/053534号パンフレット

## 【0005】

## 【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、前記特許文献1で無色固形物として単離された化合物(a)は、水に対する溶解性が低く、また長期安定性が懸念された。水に対する溶解性と長期保存安定性は、この化合物(a)を医薬品として開発するうえで極めて重要である。

## 【0006】

## 【課題を解決するための手段】

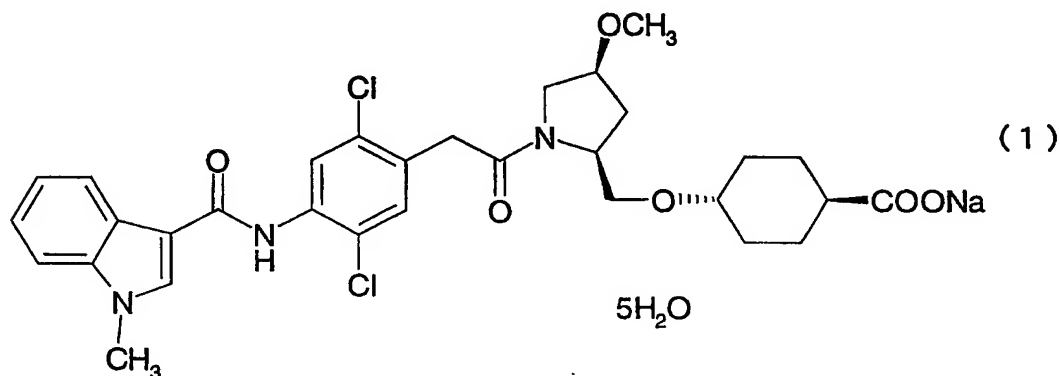
そこで本発明者らは、薬理作用だけでなく、水に対する溶解性や長期保存安定性などにおいても医薬品として有用な化合物を見出すべく検討した結果、上記化合物(a)のナトリウム塩5水和物が、他の種々の塩に比べて水溶性が高く、かつ吸湿放性の問題もなく長期保存安定性も良好であり、医薬品として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

## 【0007】

すなわち、本発明は、次式(1)

## 【0008】

## 【化2】



## 【0009】

で表されるトランス-4-[1-[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸ナトリウム塩・5水和物(以下、化合物(1)という)を提供するものである。

また、本発明は、上記化合物（１）の結晶を提供するものである。

さらに、本発明は上記化合物（１）を有効成分とする医薬を提供するものである。

さらにまた、本発明は上記化合物（１）と製薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

#### 【0010】

##### 【発明の実施の形態】

化合物（１）は、前記特許文献１に記載の化合物（a）のナトリウム塩・５水和物である。従って、化合物（１）は、当該化合物（a）又は化合物（a）を含む反応混合物にナトリウムイオン供給化合物を反応させ、含水溶媒から晶析されることにより得られる。ここで用いられるナトリウムイオン供給化合物としては、水酸化ナトリウムその他、炭酸ナトリウム等のナトリウム塩が挙げられるが、水酸化ナトリウムが特に好ましい。化合物（a）とナトリウムイオン供給化合物との反応は、化合物（a）に対して１．０～１．２モルのナトリウムイオン供給化合物の水溶液を加え、２０～３５℃で行えばよい。

#### 【0011】

化合物（a）が完全に溶解した後、必要により不溶物を除去し、含水溶媒を用いて化合物（１）を晶析させる。用いられる含水溶媒としては、含水アセトン、含水アセトニトリル、含水１－プロパノール、含水２－プロパノール、含水エタノール等が挙げられるが、含水アセトンが特に好ましい。

#### 【0012】

かくして得られた化合物（１）は、後記実施例に示すように、化合物（a）、エタノールアミン塩、ジベンジルエチレンジアミン塩及びリチウム塩等の他の種類の塩に比べて水への溶解性が高かった。

また、化合物（a）の各種の塩についての吸脱湿性を検討し、長期保存安定性の指標とした。その結果、化合物（a）は重量変化を示し、水和形態が規格でなかった。また、化合物（１）、化合物（a）のリチウム塩、エタノールアミン塩、ジベンジルエチレンジアミン塩は通常湿度条件下で重量変化がなく安定であったが、ｔ－ブチルアミンは若干重量変化を示した。

これらの水に対する溶解性及び吸脱湿性（保存安定性）の両者ともに良好であったのは、化合物（1）のみであった。

#### 【0013】

また、化合物（1）は晶析時の攪拌刺激により結晶多形が生成する。晶析時の攪拌刺激が少ない場合には板状結晶（II型）が生成し、攪拌刺激が大きい場合には針状結晶（I型）が生成する。II型結晶は、粉末X線回折による回折角（ $2\theta$ ）として7.2、17.3、18.9、19.4、20.4及び21.6（°）に特徴的ピークを有する。一方、I型結晶は、粉末X線回折による回折角（ $2\theta$ ）として7.2、12.9、17.3、18.9、19.8、21.6、26.8及び30.5（°）に特徴的ピークを有する。

#### 【0014】

これらの化合物（1）のI型結晶及びII型結晶は、いずれも水に対する溶解性が高く、かつ保存安定性（吸脱湿性）も良好であった。ただし、大量製造時の晶析条件のコントロール及び取り扱いのし易さを考慮するとII型結晶が好ましい。

#### 【0015】

かように本発明の化合物（1）は、水に対する溶解性及び保存安定性が良好であり、非特許文献1に記載のように、細胞接着分子がVLA-4に結合するのを選択的に阻害する。従って、本発明化合物（1）は、VLA-4が関与する細胞接着に起因する疾患、すなわち白血球の漂流及び接着により媒介される各種疾患、例えば炎症性疾患、自己免疫疾患、癌転移、気管支喘息、鼻閉、糖尿病、関節炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患及び移植時拒絶反応等の予防薬及び／又は治療薬として有用である。

#### 【0016】

本発明の医薬は、経口投与を始めとして種々の方法によって投与することができる。また、注射剤とする場合には静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の何れの方法によっても投与できる。

#### 【0017】

斯かる製剤の調製方法については、投与法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。



## 【0018】

経口製剤としては、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤や、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。注射剤としては製剤中に安定剤、防腐剤、溶解補助剤を使用することもあり、これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、所望によって凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、液体製剤としては溶液、懸濁液、乳液剤等を挙げることができるが、これらの製剤を調製する際、添加剤として懸濁化剤、乳化剤等を使用することもできる。

## 【0019】

本発明化合物（1）を含有する医薬は、化合物（1）として成人1人1日当り一回投与し、適当な間隔で繰り返すのが望ましい。投与量は0.01mg～2000mgの範囲、好ましくは0.1mg～1000mgの範囲である。

## 【0020】

さらに、本発明の医薬には、本発明の効果を損なわない範囲において、必要に応じ、抗炎症剤、抗関節炎薬、副腎皮質ステロイド（コルチコステロイド）、免疫抑制薬、抗乾癬薬、気管支拡張薬、抗気管支喘息薬又は抗糖尿病薬を併用して用いることができる。

## 【0021】

## 【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

## 【0022】

## 参考例1（化合物（a）の合成）

トランス-4-[N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸 メチル エステル (100mg, 0.37mmol) を DMF (2mL) に溶解し、[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 (140mg, 0.37mmol)、t-ブタノール (HOBt) (95mg, 0.70mmol)、ジメチルアミノプロピルアミン (DMAP) (触媒量) 及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (EDC·H

C1) (107 mg, 0.56 mmol) を加え、反応混合液を室温で 18 時間攪拌する。反応液を 1 M HCl に注ぎ、酢酸エチルにて 3 回抽出する。抽出液を飽和食塩水洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒留去。残渣をシリカゲルを用いるカラムクロマトグラフィー (middle pressure Yamazen, クロロホルム/メタノール 10:0 ~ 97:3, 20 ml/min,  $\phi$  50 mm  $\times$  150 mm) にて精製した。本エステル体を THF (4 mL) に溶解し、0.25 M NaOH (2.4 mL, 0.61 mmol) を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を減圧下に溶媒留去して得られる残渣に 1 M HCl を加えて結晶化し、析出結晶を減圧濾取、水洗後、減圧乾燥して化合物 (a) (150 mg, 66%) を無色固形物として得た。

## 【0023】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.10–1.40 (m, 4H), 1.80–2.20 (m, 8H), 3.15–4.30 (m, 8H), 3.28 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.21 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 15.2 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 8.15 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H).

MS (ESI)  $m/z$  617 ( $M+1$ ) $^+$ ;

Anal. Calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 59.52; H, 5.80; N, 6.72.

Found: C, 59.36; H, 5.72; N, 6.68.

## 【0024】

実施例 1 (化合物 (1) の合成: I 型)

化合物 (a) 5.0 g (8.1 mol) をアセトン 100 mL に懸濁させ、1 M NaOH 水溶液 (8.1 mL) を加え、室温にて 18 時間スターラーにて攪拌した。析出結晶を減圧濾取、アセトンにて洗浄後、減圧乾燥した。乾燥結晶を相対湿度 52% 以上で調湿した。化合物 (1) を白色針状晶として 5.6 g (95%) 得た。粉末 X 線回折にて I 型を確認した。

Anal. Calcd. For  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{NaO}_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ : C, 51.10; H, 6.09; N, 5.76; Cl, 9.73; Na, 3.16

Found: C, 50.80; H, 5.99; N, 5.60; Cl, 9.70; Na, 3.41

## 【0025】

## 実施例 2 (化合物 (1) の合成: II 型)

化合物 (1) 15.0 g を 50% 含水アセトン 90 mL に加温 (30~40℃) 溶解後、不溶物を濾過し、濾液にアセトン 360 mL を加え、室温にて 20 時間攪拌羽にて攪拌した。析出結晶を減圧濾取、10% 含水アセトンにて洗浄後、減圧乾燥した。乾燥結晶を相対湿度 52% 以上で調湿した。化合物 (1) を白色板状晶として 14.2 g (95%) 得た。粉末 X 線回折にて II 型を確認した。

## 【0026】

## 比較例 1 (化合物 (a) のリチウム塩の合成)

化合物 (a) 112 mg (0.18 mmol) をエタノール 5 mL に懸濁させ、1 M LiOH 水溶液 (0.18 mL) を加え、減圧で溶媒を留去し乾固した。残渣に 20% 含水アセトニトリル 3 mL を加え、加熱溶解後 4℃ にて 2 日間放置した。析出結晶を減圧濾取、1 日室温にて風乾し、化合物 (a) のリチウム塩を白色結晶として 98 mg (78%) 得た。

Anal. Calcd. For  $C_{31}H_{34}Cl_2LiN_3O_6 \cdot 4H_2O$ : C, 53.61; H, 6.10; N, 6.05; Cl, 10.21

Found: C, 53.47; H, 6.08; N, 6.02; Cl, 10.33

同様にして化合物 (a) のエタノールアミン塩、ジベンジルエチレンジアミン塩及び t-ブチルアミン塩を得た。

## 【0027】

## 試験例 1

実施例 1、参考例 1 及び比較例 1 で得られた化合物 (1)、化合物 (a) および化合物 (a) の各種の塩について吸脱湿性を評価した。すなわち、結晶約 20 mg をマイクロバランス (自動水蒸気吸着装置) に付し、相対湿度範囲 10~90% での経時的重量変化を測定することにより水分の吸脱着量を評価した。

## 【0028】

その結果、化合物 (a) は、40~60% RH において重量変化を示し、水和形態を規格することが困難であった (図 1)。また化合物 (a) の t-ブチルアミン塩も、若干重量変化を示し、保存安定性の点で懸念される (図 2)。これに対し、化合物 (1) は、通常湿度条件下で重量変化がなく安定であった (図 3)

。また、化合物 (a) のリチウム塩、エタノールアミン塩及びジベンジルエチレンジアミン塩も通常湿度条件下で安定であった。

#### 【0029】

#### 試験例 2

実施例 1、参考例 1 及び比較例 1 で得られた化合物 (1)、化合物 (a) 及び化合物 (a) の各種の塩について水 (37℃) に対する溶解性を評価した。

#### 【0030】

その結果、表 1 に示すように、化合物 (a) の水溶性は極めて低かった。これに対し、化合物 (1) 及び化合物 (a) t-ブチルアミン塩の水への溶解性は極めて高いことが判明した。

#### 【0031】

【表 1】

	水
	溶解性 ( $\mu\text{g/mL}$ )
化合物 (a)	0.653
エタノールアミン塩	896
ジベンジルエチレンジアミン塩	74.3
リチウム塩	838
t-ブチルアミン塩	>1000
化合物 (1)	>1000

#### 【0032】

#### 実施例 3

実施例 1 及び 2 において晶析時の条件により結晶の形の相違する結晶が得られることが判明した。そこで結晶多形の制御を行った。その結果、晶析温度、含水溶媒の含水率、攪拌時間では制御できず、攪拌刺激により結晶形を制御できることが判明した。攪拌による刺激が少ない（羽根攪拌）場合、II 型（板状結晶）が生成し、刺激が大きい（スターラー攪拌）場合、I 型（針状結晶）が生成した。

10% 含水アセトン中、羽根攪拌下での結晶転移について経時的に検討し、得られた粉末 X 線回折パターンを測定した結果、I 型由来の  $2\theta = 20^\circ$  の回折ピークが攪拌 3 日後に現れ、攪拌時間の延長に伴い徐々にその割合は増加した。こ

の結果から、室温下羽根攪拌においても I 型への転移は起こるものと考えられた。

### 【0033】

I 型結晶と II 型結晶の粉末 X 線回折を図 4 に、そのピークを表 2 に示す。

### 【0034】

【表 2】

I 型結晶		II 型結晶	
回折角 $2\theta$ (°)	強度	回折角 $2\theta$ (°)	強度
7.2	強	7.2	強
9.6	弱	9.5	弱
12.0	弱	11.9	弱
12.5	弱	12.7	弱
12.9	弱	13.4	弱
13.3	弱	14.4	中
14.4	弱	14.8	弱
15.0	中	15.8	弱
17.3	やや強	17.3	やや強
18.5	弱	18.6	中
18.9	弱	18.9	やや強
19.8	中	19.4	弱
21.6	強	20.4	弱
22.7	中	21.6	強
24.1	やや強	22.7	やや強
24.6	弱	24.0	中
25.1	中	24.3	中
25.8	弱	24.6	中
26.8	中	25.0	弱
27.1	弱	25.9	中
27.7	弱	27.6	中
29.0	中	28.9	中
29.6	弱	29.6	弱
30.5	中	31.5	中
31.5	中	33.6	弱
32.2	弱	35.0	弱
32.9	弱	35.5	弱
34.1	弱		

### 【0035】

I 型結晶と II 型結晶それぞれについて、試験例 1 及び 2 と同様にして吸脱湿性及び水に対する溶解性を評価した。その結果を図 5 及び表 3 に示す。その結果、

実施例 1 で得られた結晶は I 型であった。

【0036】

【表 3】

結晶形	水
	溶解性 ( $\mu\text{g/mL}$ )
I 型	> 1000
II 型	> 1000

【0037】

なお、本発明化合物 (1) の VLA-4 阻害活性は、化合物 (a) と同等であった。

【0038】

【発明の効果】

本発明化合物 (1) は、水溶性が高く、かつ吸脱湿性による重量変化が少ないので保存安定性にも優れ、かつ優れた VLA-4 阻害活性を有することから、細胞接着に起因する疾患の予防薬及び／又は治療薬として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

化合物 (a) の吸脱湿性を示す図である。

【図 2】

化合物 (a) の t-ブチルアミン塩の吸脱湿性を示す図である。

【図 3】

化合物 (1) の吸脱湿性を示す図である。

【図 4】

化合物 (1) の I 型結晶及び II 型結晶の粉末 X 線回折図を示す図である。

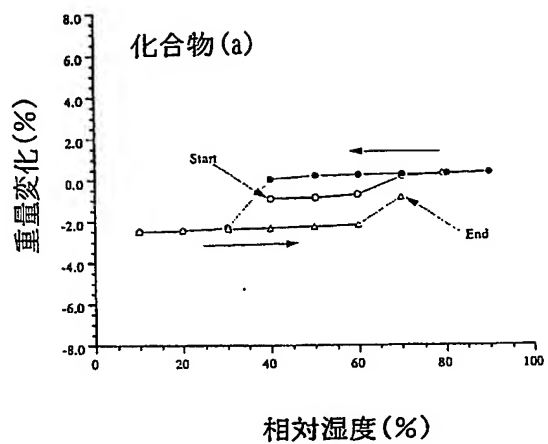
【図 5】

化合物 (1) の I 型結晶 (A) 及び II 型結晶 (B) の吸脱湿性を示す図である。

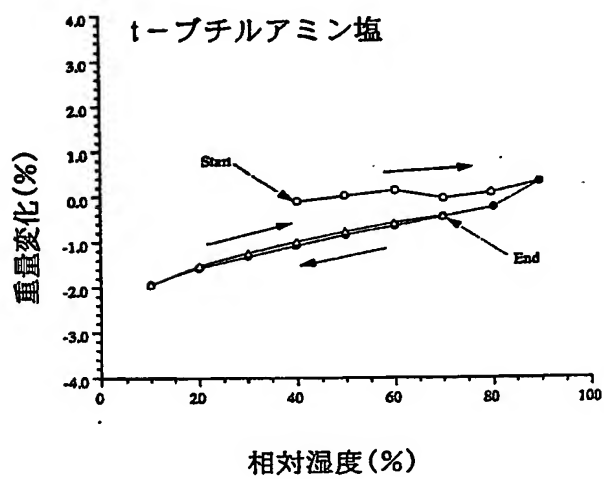
。

【書類名】 図面

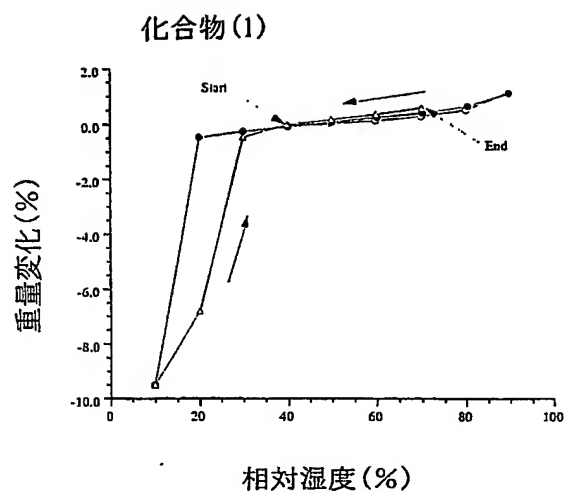
【図 1】



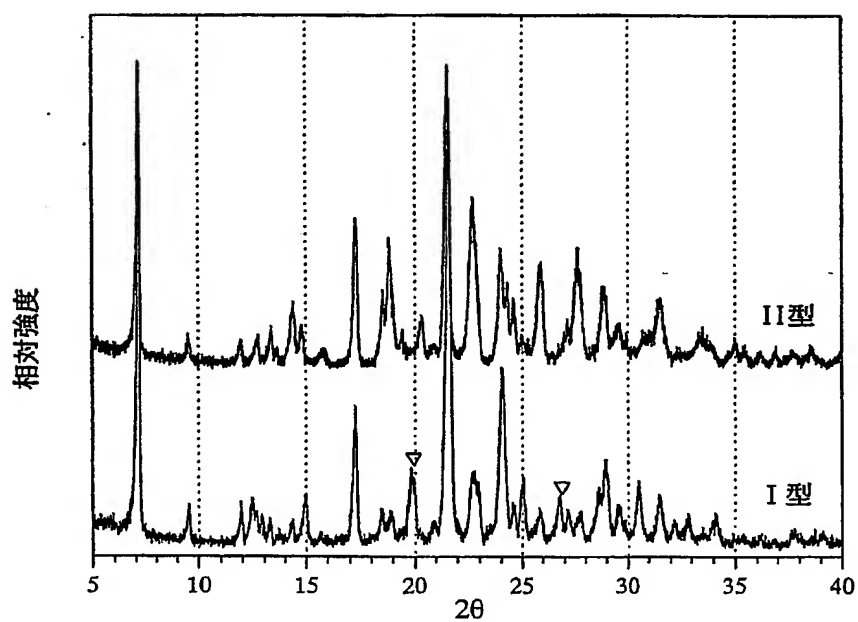
【図 2】



【図 3】

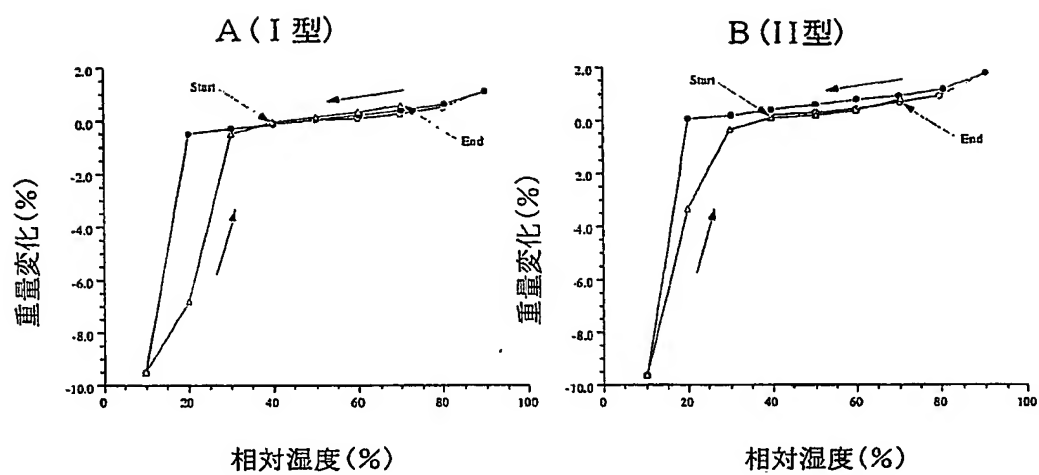


【図 4】





【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 水に対する溶解性が低く、また長期安定性が良好なVLA-4阻害薬の提供。

【解決手段】 トランス-4-[1-[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニルアセチル]-(4S)-メトキシ(2S)-ピロリジニルメトキシ]シクロヘキサンカルボン酸ナトリウム塩・5水和物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-201062
受付番号	50301222502
書類名	特許願
担当官	第八担当上席 0097
作成日	平成15年 7月25日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 7月24日

特願 2 0 0 3 - 2 0 1 0 6 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 2 8 3 1 ]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号  
氏 名 第一製薬株式会社